



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRASTUZUMABUM

INDICAȚII:

1. tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar incipient, HER2 pozitiv:
 - după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul)
 - în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu Herceptin, pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm
 - după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină și ciclofosamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel
 - în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină
2. tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:
 - ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate
 - în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică și pentru care nu este indicat tratamentul cu antraciline
 - în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică
 - în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu CMM cu receptori hormonalți prezenți, care nu au fost tratate anterior cu trastuzumab

SOLICITARE: modificarea notării cu (**) și notarea cu (**)**





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Trastuzumabum

1.2.1. DC: Herceptin 150 mg

1.2.2. DC: Herceptin 600mg/5ml

1.3 Cod ATC: L01XC03

1.4. Detinătorul de APP: Roche Registration Ltd. - Marea Britanie

1.5. Tip DCI: cunoscut

1.6. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	1.pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă 2.soluție injectabilă în sistem de administrare
Concentrația	1. 21 mg/ml; 2. 600mg/5ml
Calea de administrare	1. intravenoasă; 2. subcutanată
Mărimea ambalajului	1. cutie x 1 flacon pulbere pt. concentrat soluție perfuzabilă 2. cutie x 1 flacon de 6ml din sticla transparenta de tip 1 cu dop de cauciuc butilic laminat cu film de fluorezina continand 5ml solutie injectabilă

1.7. Preț (RON) –CANAMED ediția aprilie 2016

Denumire comercială	Ambalaj al U.T.	Concentrație/U.T.	Preț cu amănuntul maximal cu TVA	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT
Herceptin 150 mg	1	21 mg/ml	2368.94	2368.94
Herceptin 600mg/5ml	1	600mg/5ml	6796.02	6796.02



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1.8. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP-urilor Herceptin 150mg Herceptin 600mg/5ml [1]

Indicații terapeutice	Doza zilnică recomandată	Durata medie a tratamentului
<ul style="list-style-type: none">❖ Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar incipient (CMI), HER2 pozitiv:<ul style="list-style-type: none">• după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul)• în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu Herceptin, pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm• după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină și ciclofosamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel• în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină❖ Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:<ul style="list-style-type: none">• ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu sunt indicate; pacienții cu receptori hormonal prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat<ul style="list-style-type: none">• în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică și pentru care nu este indicat tratamentul cu antraciline• în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică• în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu CMM cu receptori hormonal prezenți, care nu au fost tratate anterior cu trastuzumab	<p><u>Cancer mamar incipient</u> <i>schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni</i> Doza inițială de încărcare recomandată de Herceptin este de 8 mg/kg greutate corporală Doza de întreținere recomandată de Herceptin la intervale de trei săptămâni este de 6 mg/kg greutate corporală, începând la trei săptămâni după administrarea dozei de încărcare.</p> <p><i>schema terapeutică săptămânală</i>, Doza inițială de încărcare este de 4 mg/kg, urmată de 2 mg/kg în fiecare săptămână, concomitent cu paclitaxel după chimioterapia cu doxorubicină și ciclofosamidă.</p> <p>Doza recomandată de Herceptin forma subcutanată este de 600 mg, indiferent de greutatea corporală a pacientului. Nu este necesară o doză de încărcare. Această doză trebuie administrată pe cale subcutanată, în decurs de 2-5 minute, la interval de trei săptămâni.</p> <p><u>Cancer mamar metastazat</u> <i>schema terapeutică la trei săptămâni</i> Doza inițială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată la intervale de trei săptămâni este de</p>	<p>pacienții cu CMI trebuie tratați cu Herceptin pe o perioadă de un an sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an la pacienții cu CMI</p> <p>pacienții cu CMM trebuie tratați cu Herceptin până la progresia bolii</p>



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

	<p>6 mg/kg greutate corporală, începând la trei săptămâni după administrarea dozei de încărcare.</p> <p>schema terapeutică săptămânală Doza inițială de încărcare de Herceptin recomandată este de 4 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere săptămânală de Herceptin recomandată este de 2 mg/kg greutate corporală, începând la o săptămână după administrarea dozei de încărcare.</p> <p>administrarea în asociere cu paclitaxel sau docetaxel În studiile clinice pivot (H0648g, M77001), paclitaxel sau docetaxel au fost administrate în ziua care urmează primei doze de Herceptin (pentru doze, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP-ul) pentru paclitaxel sau docetaxel) și imediat după dozele următoare de Herceptin, dacă doza precedentă a fost bine tolerată.</p> <p>administrarea în asociere cu un inhibitor de aromatază Într-un studiu clinic pivot (BO16216), Herceptin și anastrozol au fost administrate din ziua 1. Nu au existat restricții privind intervalele de administrare între Herceptin și anastrozol (pentru doze, vezi RCP-ul pentru anastrozol sau alți inhibitori de aromatază).</p>	
--	--	--

1.9. Compensare actuală în baza:

- HG 720/2008: Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 39

- Ordinului 1301/500/2008, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare

2. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (*), (**), (***) SAU (****):

Conform ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza modificarea notării cu [*] a unui DCI deja compensat sunt:

- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată);
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;
- ✓ Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

2.1 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare

Cancer mamar incipient

Ghidul pentru diagnostic, tratament și monitorizare a cancerului de sân primar, publicat în 2015 de către Societatea Europeană de Oncologie prezintă următoarea schemă terapeutică pentru stadiul incipient al acestei afecțiuni [2]:





MINISTERUL SĂNĂȚĂII

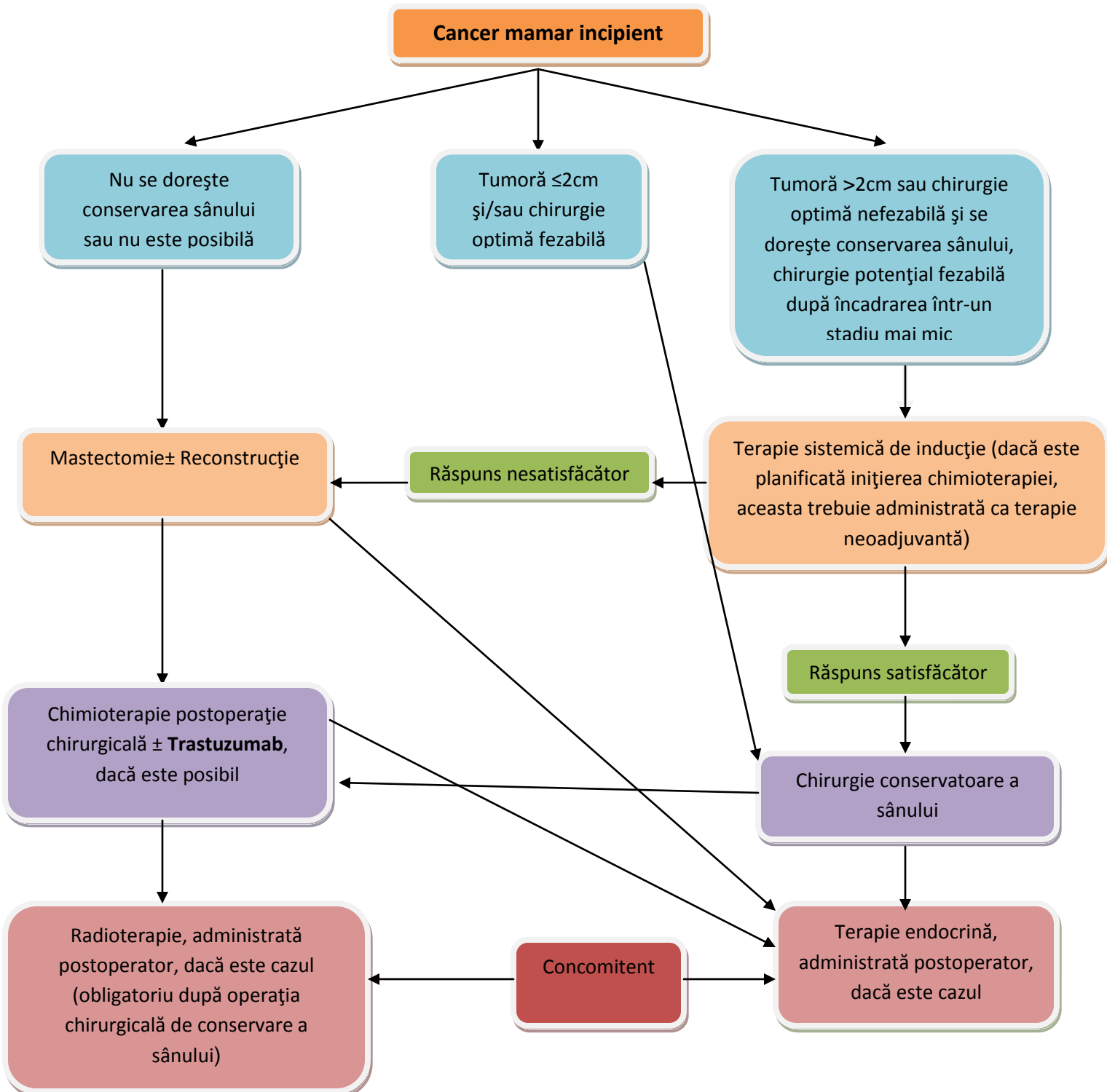
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Conform ghidului menționat, administrarea asocierii trastuzumab+chimioterapie la pacienții care prezintă tumori mamare HER2+ determină reducerea la jumătate a riscului de recurență al bolii, comparativ cu riscul de recurență rezultat în urma administrării chimioterapie, ceea ce reprezintă o îmbunătățire absolută cu 10% a supraviețuirii fără semne de boală și o îmbunătățire cu 9% a supraviețuirii globale pe o perioadă 10 ani (nivel de evidență I, grad de recomandare A)[3,4].

Trastuzumabul este recomandat a fi administrat pacienților care prezintă ganglioni limfatici pozitivi, tumori >1cm și sunt încadrați în stadiul N0 de boală. Datorită riscului crescut de recăderi, terapia cu trastuzumab poate fi luată în considerare la pacienții aflați în stadiul N0, cu tumori <1cm, în special dacă nu prezintă receptori estrogenici (nivel de evidență IV, grad de recomandare B)[5].

În majoritatea studiilor, trastuzumabul a fost administrat timp de 1 an de zile, deși în studiul FinHER s-au observat rezultate similare după 9 luni de tratament (nivel de evidență II, grad de recomandare A). Nu au fost observate beneficii terapeutice suplimentare în urma administrării timp de 2 ani a trastuzumabului, conform rezultatelor obținute din studiul clinic HERA [6].

Studiul clinic PHARE a evaluat eficacitatea trastuzumabului administrat timp de 6 luni cu cea a trastuzumabului administrat timp de 12 luni. Rezultatele obținute nu au arătat diferențe semnificative în privința eficacității între cele două regimuri de administrare. Prin urmare, s-a stabilit ca perioada optimă de tratament cu trastuzumab să fie de 1 an [7].

Profilul de tolerabilitate al trastuzumabului a fost considerat satisfăcător, deși au fost raportate disfuncționalități cardiace. Datorită afectării cardiace, s-a considerat necesară monitorizarea periodică a funcției cardiace la pacienții care primesc acest medicament. Asocierea dintre trastuzumab și antracicline nu este recomandată, datorită cardiotoxicității (nivel de evidență I, grad de recomandare B). Asocierea dintre trastuzumab și taxani a evidențiat un profil de siguranță bun și un răspuns mai bun terapeutic, comparativ cu administrarea secvențială a acestor medicamente (nivel de evidență I, grad de recomandare A) [8]. Trastuzumabul poate fi asociat în siguranță radioterapiei sau terapiei endocrine.

Dubla blocare HER-2 asociată chimioterapiei (trastuzumab + lapatinib, trastuzumab +pertuzumab) a determinat creșterea ratei de răspuns patologic complet comparativ cu chimioterapia asociată unui singur medicament cu acțiune anti HER2.

Asocierea trastuzumab + lapatinib nu a determinat îmbunătățirea obiectivelor pe termen lung și prin urmare terapia menționată nu este recomandată [9–10].

Pentru asocierea trastuzumab + pertuzumab, este necesară confirmarea beneficiilor terapeutice prin rezultatele studiului clinic Aphinity, înainte de a fi acordată autorizația pentru această administrare. Totuși, pentru anumiți pacienți aflați în grupul cu risc crescut de evoluție a bolii, asocierea trastuzumab + pertuzumab poate fi luată în considerare ca opțiune acceptabilă de terapie neoadjuvantă.

Tratamentul cu trastuzumab trebuie inițiat în context neoadjuvant în asociere cu secvența cu taxani, crescând astfel probabilitatea de obținerea a răspunsului patologic complet (considerat un factor de prognostic bun).





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Pentru tumorile luminale de tip B, HER2+ tratamentul recomandat este chimioterapia, terapia endocrină și trastuzumab (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Chimioterapia nu trebuie administrată concomitent cu terapia endocrină (nivel de evidență II, grad de recomandare D). Trastuzumabul, în schimb, poate fi administrat în asociere cu terapia endocrină, dar și cu chimioterapia care nu conține antracicline (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

În cazul în care există tumori de dimensiuni mici, fără ganglioni pozitivi, se recomandă administrarea asocierii paclitaxel +trastuzumab, terapie care a oferit rezultate excelente într-un studiu clinic [11].

Chimioterapia asociată trastuzumabului se recomandă și pentru tumorile HER2+, care nu sunt luminale (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Pentru situațiile în care există contraindicații la chimioterapie sau pacientul refuză acest tratament, se recomandă terapia endocrină asociată trastuzumabului (nivel de evidență V, grad de recomandare A).

Cancer mamar metastatic

Ghidul clinic al Societății Europene de Oncologie publicat în anul 2016 [12] recomandă următoarele opțiuni terapeutice în neoplasmul mamar avansat HER2+:

- ❖ prima linie terapeutică pentru neoplasmul mamar metastatic HER2+, la pacienții care au primit un tratament anterior (adjuvant) sau la cei netratați: trastuzumab sau chimioterapie + trastuzumab (asociere considerată terapeutic superioară datorită valorilor supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii globale comparativ cu chimioterapia + lapatinib)- nivel de evidență I, grad de recomandare A;
- ❖ terapia de primă linie: pertuzumab + trastuzumab + chimioterapie și-a dovedit superioritatea comparativ cu asocierea trastuzumab + chimioterapie și reprezintă tratamentul de elecție pentru neoplasmul mamar metastatic netratat anterior HER2+ (datorită beneficiului privind supraviețuirea globală) – nivel de evidență I, grad de recomandare A; se precizează că la momentul publicării ghidului nu s-a realizat comparația terapiei cu pertuzumab cu alte terapii anti-HER2 cum ar fi: trastuzumab emtansin; din lipsă de date se recomandă să nu se utilizeze asocierea pertuzumab + trastuzumab + docetaxel decât ca primă linie terapeutică,
- ❖ în neoplasmul mamar metastatic HER2+ netrat anterior cu pertuzumab se poate utiliza pertuzumab și în afara primei linii terapeutice– nivel de evidență II, grad de recomandare C
- ❖ după terapia cu trastuzumab, trastuzumab emtansin, ca a doua linie de tratament, prezintă o eficacitate superioară comparativ cu alte terapii HER2 (versus lapatinib + capecitabină sau alt tratament ales) -nivel de evidență I, grad de recomandare A; se recomandă administrarea trastuzumab emtansin la pacienții care au înregistrat progresia bolii după cel puțin un regim terapeutic cu trastuzumab, datorită beneficiului terapeutic privind supraviețuirea globală,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ❖ în neoplasmul mamar metastatic HER2+ care a recidivat după terapia adjuvantă antiHER2 se vor utiliza alte opțiuni terapeutice anti-HER2, dacă acestea nu sunt contraindicate și sunt disponibile; în prezent nu s-a stabilit ordinea optimă a acestor tratamente- nivel de evidență I, grad de recomandare B
- ❖ toxicitatea medicamentelor (dezvoltată în urma unei utilizări îndelungate sau prezentă la nivel local) trebuie luată în considerare (se recomandă radioterapia stereotactică în locul radioterapiei cerebrale atunci când este disponibilă și se poate utiliza (de exemplu, pentru un număr limitat de metastaze cerebrale).

2.2 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată)

Cancerul mamar este principala cauză de deces prin afecțiuni maligne în rândul femeilor din Europa.

În 2012, incidența anuală estimată a cancerului de sân ajustată în funcție de vârstă în Europa (40 de țări) a fost de 94,2/100 000, iar mortalitatea de 23,1/100 000. Incidența a crescut după introducerea screening-ului prin mamografie și tendința continuă o dată cu înaintarea în vârstă a populației.

Supraviețuirea la 10 ani în cancerul de sân depășește 70% în majoritatea regiunilor din Europa, ratele de supraviețuire fiind mai mici în Europa de Est (54%) și respectiv mai mari în țările din Nordul Europei (75%). Au fost raportate rate de supraviețuire la 10 ani de 89% în cazul bolii locale, de 62% în cazul celei regionale și de 10% pentru boala metastatică [13].

Riscul anual de recidivă atinge un nivel maxim în al doilea an după diagnosticare, însă se situează între 2%–5% în anii 5–20; există tendința ca pacientele cu interesare ganglionară să aibă risc anual de recidivă mai mare decât cele fără. În primii ani, riscul de recidivă este mai mare la pacientele cu cancer ER-negativ, însă la aproximativ 5–8 ani după stabilirea diagnosticului riscul anual de recidivă scade sub nivelul corespunzător tumorilor ER-pozitive [III, B] [14]. Recidiva cancerului de sân poate surveni chiar la distanță de peste 20 de ani după stabilirea diagnosticului inițial, mai ales la pacientele cu boală cu status ER/PgR-pozitiv. În general, pentru femeile diagnosticate cu neoplasm mamar la vârste de 50–69 ani au fost raportate rate crescute de supraviețuire, comparativ cu femeile tinere și cu cele cu vârste ≥ 70 de ani [13].

2.3 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;

Nu e cazul.

2.4 Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament

Nu e cazul.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

3. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că medicamentul cu DCI Trastuzumabum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (***) sau (****) a unui DCI deja compensat conform ordinului 861/2014.

4. RECOMANDĂRI

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, Sublistei C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 39 și trecerea DCI Trastuzumabum de la (****) la (**).

Referințe bibliografice:

1. RCP Herceptin 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf, accesat în octombrie 2016
2. E. Senkus et al., Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015, https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v8.full.pdf+html, accesat în octombrie 2016
3. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-? year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236–244
4. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283
5. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5700–5706
6. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021–1028
7. Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741–748
8. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3744–3752
9. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2- positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633–640
10. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2–06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of antiHER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014; 32(suppl 5s); abstr LBA4



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
11. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134–141
 12. F. Cardoso et al., ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), *Annals of Oncology* 00: 1–18, 2014, <https://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/annonc.mdu385.full.pdf+html>
 13. Moore HC, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372: 923–932
 14. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 709–717

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

